

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-106627

(P2001-106627A)

(43)公開日 平成13年4月17日(2001.4.17)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
 A 6 1 K 9/16  
 9/52  
 31/522  
 47/30  
 47/32

識別記号

F I  
 A 6 1 K 9/16  
 9/52  
 31/522  
 47/30  
 47/32

テマコード(参考)  
 4 C 0 7 6  
 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数12 O.L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-201816(P2000-201816)  
 (22)出願日 平成12年7月4日(2000.7.4)  
 (31)優先権主張番号 特願平11-221190  
 (32)優先日 平成11年8月4日(1999.8.4)  
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000209049  
 沢井製薬株式会社  
 大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号  
 (72)発明者 北森 信之  
 大阪府吹田市山田南45番B-920  
 (72)発明者 植月 寛治  
 大阪府高槻市牧田町15-1-308  
 (72)発明者 楠崎 雅也  
 大阪府守口市外島町2番1-111  
 (74)代理人 100090686  
 弁理士 鈴田 充生

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 徐放性微粒子製剤及びその製造方法

## (57)【要約】

【課題】 徐放性を有するテオフィリン微粒子製剤を安価で簡便に製造する。

【解決手段】 テオフィリンと水不溶性ポリマーとを含むテオフィリン微粉末組成物を、水不溶性ポリマーを含むエタノール溶液を用い、流動層コーティングによりコーティングし、徐放性微粒子製剤を製造する。テオフィリンと水不溶性ポリマーとの割合は、テオフィリン100重量部に対して水不溶性ポリマー40~150重量部であってよい。平均粒子径は50~250μmであってもよい。

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 テオフィリンと水不溶性ポリマーを含み、テオフィリンと水不溶性ポリマーとの割合がテオフィリン100重量部に対して水不溶性ポリマー40～150重量部である徐放性微粒子製剤。

【請求項2】 水不溶性ポリマーが、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種で構成されている請求項1記載の徐放性微粒子製剤。

【請求項3】 セルロース誘導体がエチルセルロース類である請求項2記載の徐放性微粒子製剤。

【請求項4】 平均粒子径が50～250μmである請求項1記載の徐放性微粒子製剤。

【請求項5】 請求項1記載の徐放性微粒子製剤を含むドライシロップ剤。

【請求項6】 テオフィリンの付着及び凝集を防止する方法であって、テオフィリン、水不溶性ポリマー及び溶媒を含む練合物を乾燥後、粉碎することを特徴とする方法。

【請求項7】 テオフィリン、水不溶性ポリマー及び溶媒を含む練合物を乾燥後に粉碎することにより調製された組成物であって、テオフィリンの付着及び凝集を防止したテオフィリン微粉末組成物。

【請求項8】 水不溶性ポリマーが、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種で構成されている請求項7記載のテオフィリン微粉末組成物。

【請求項9】 セルロース誘導体がエチルセルロース類である請求項8記載のテオフィリン微粉末組成物。

【請求項10】 請求項7記載のテオフィリン微粉末組成物が水不溶性ポリマーでコーティングされている徐放性微粒子製剤。

【請求項11】 水不溶性ポリマーが、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種で構成されている請求項10記載の徐放性微粒子製剤。

【請求項12】 セルロース誘導体がエチルセルロース類である請求項11記載の徐放性微粒子製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、1日2回投与に適した徐放性を有する各種テオフィリン製剤に適用できる徐放性微粒子製剤及びその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】急性及び慢性気管支喘息の対症療法剤として繁用されているテオフィリンは生物学的半減期が短いという問題点があるため、徐放性製剤の要望があり、開発が盛んに行われている。例えば、錠剤及び顆粒剤が開発され上市されている。しかし、テオフィリンを服用する患者は乳幼児から老人まで幅広く、錠剤及び顆粒剤

の剤形だけでは服用し難い患者も存在する。従って、処方量の増減が容易であり、そのままの形でもシロップにしても服用しやすいドライシロップ剤の開発が望まれていた。この要望に対して、特開昭61-109711号公報には、セルロースアセテートブチレートポリマーを用いて液中乾燥法により製造され、かつ完全に被覆されていない徐放性テオフィリンパウダーが開示されており、特開平8-231402号公報には、前記徐放性テオフィリンパウダー、結合剤及び界面活性剤を含有するテオフィリン徐放性マイクロカプセルのドライシロップ剤が開示されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記の徐放性テオフィリンパウダーを、液中乾燥法において製造するために用いるテオフィリン原末の粒子径が5μm程度の微粒子を用いる必要があるなど、制御すべき要因が多く存在すると同時に、製造工程が複雑であり、さらに、多くの有機溶媒を使用する必要があるため、大気汚染の虞があり、またこれを回収するには莫大な費用を要する。

【0004】そこで、本発明者らは、液中乾燥法を用いない方法で徐放化することを検討したが、テオフィリン自身の付着・凝集性の問題が新たに発生し、常法では製剤化が困難であった。

【0005】従って、本発明の目的は、上記のテオフィリン自身の付着・凝集性を減少させ、かつ徐放性を有するテオフィリン微粒子製剤を安価で簡便に製造することにある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的を達成するため鋭意検討した結果、特定の水不溶性ポリマーを用いた特定の方法で製造することにより、多くの有害な有機溶媒を使用せずに、簡便に徐放性に優れたテオフィリン微粒子製剤を製造できることを見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明の徐放性微粒子製剤は、テオフィリンと水不溶性ポリマーとを含み、テオフィリンと水不溶性ポリマーとの割合がテオフィリン100重量部に対して水不溶性ポリマー40～150重量部である。この製剤において、水不溶性ポリマーは、セルロース誘導体(例えば、エチルセルロース類)及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種で構成されてもよく、平均粒子径は50～250μmであってもよい。

【0008】また、本発明には、前記徐放性微粒子製剤を含むドライシロップ剤も含まれる。

【0009】また、本発明には、テオフィリンの付着及び凝集を防止する方法であって、テオフィリン、水不溶性ポリマー及び溶媒を含む練合物を乾燥後、粉碎することを特徴とする方法も含まれる。

【0010】さらに、本発明には、テオフィリン、水不

50

溶性ポリマー及び溶媒を含む練合物を乾燥後に粉碎することにより調製された組成物であって、テオフィリンの付着及び凝集を防止したテオフィリン微粉末組成物も含まれる。また、本発明には、この組成物を水不溶性ポリマーでコーティングした徐放性微粒子製剤も含まれる。

#### 【0011】

【発明の実施の形態】本発明の徐放性微粒子製剤は、テオフィリンと水不溶性ポリマーとを含むテオフィリン微粉末組成物の表面が水不溶性ポリマーで被覆されている。

【0012】【テオフィリン】テオフィリン粉末の粒度は、特に限定されず、本発明では、平均粒子径5～200μm程度の範囲から選択できるが、例えば、平均粒子径200μmのテオフィリン粉末も使用することができる。このように、本発明では、用いるテオフィリン粉末の粒度に制限されない。例えば、平均粒子径が5μmの予め粉碎したテオフィリン粉末を使用せずに、徐放性微粒子製剤を製造することができる。

【0013】【水不溶性ポリマー】水不溶性ポリマーには、セルロース誘導体【セルロースエーテル類（例えば、エチルセルロース、エチルメチルセルロース、エチルプロピルセルロース、イソプロピルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースアルキルエーテル類、ベンジルセルロースなどのセルロースアラルキルエーテル類、シアノエチルセルロースなどのセルロースシアノアルキルエーテル類等）、セルロースエステル類（例えば、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート等のセルロース脂肪酸エステル類、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のセルロース芳香族カルボン酸エステル類等）等】、（メタ）アクリル系重合体【例えば、（メタ）アクリル系単量体（（メタ）アクリル酸、（メタ）アクリル酸エステル単量体等）の単独または共重合体、（メタ）アクリル系単量体と共重合性単量体（ビニルエステル系単量体、N,N-ジアルキルアミノエチル（メタ）アクリレート、複素環式ビニル系単量体、重合性不飽和ジカルボン酸又はその誘導体などのビニル系単量体）との共重合体】が含まれる。

【0014】これらのうち、水不溶性ポリマーは、セルロース誘導体（例えば、エチルセルロース類）及び（メタ）アクリル系重合体から選択された少なくとも一種で構成されてもよい。また、pHによって溶解性が変化しないという点から、エチルセルロース類、セルロースアセテートブチレート及び（メタ）アクリル系重合体から選択された少なくとも一種、特にエチルセルロース類及び（メタ）アクリル系重合体から選択された少なくとも一種が望ましい。エチルセルロース類としては、例え

ば、エチルセルロース、エチルメチルセルロース、エチルプロピルセルロース等が例示され、これらのうち、特にエチルセルロースが好ましく使用できる。（メタ）アクリル系重合体としては、Rohm Pharma（樋口商会）社製、商品名オイドラギットRSP、商品名オイドラギットNE30D、商品名オイドラギットRS30D、商品名オイドラギットRL30D等が例示され、これらのうち、オイドラギットRSPが好ましく使用できる。

【0015】【徐放性微粒子製剤】テオフィリン微粉末組成物中のテオフィリンと水不溶性ポリマーとの割合は、テオフィリン100重量部に対して水不溶性ポリマー0～80重量部、好ましくは20～80重量部、さらに好ましくは40～80重量部程度の範囲から選択できる。

【0016】テオフィリン微粉末組成物中の水不溶性ポリマーの含有量と、テオフィリン微粉末組成物を被覆する水不溶性ポリマーの被覆量との割合は、前者／後者=0／100～60／40（重量比）、好ましくは前者／後者=10／90～50／50（重量比）、さらに好ましくは前者／後者=20／80～50／50（重量比）程度の範囲から選択できる。特に、微粉末組成物が水不溶性ポリマー（特にエチルセルロース）を含有する場合には、水不溶性ポリマーによる被覆と相まって高い徐放性を付与できる。

【0017】さらに、徐放性微粒子製剤全体中のテオフィリンの含有量と水不溶性ポリマーの含有量との割合は、テオフィリン100重量部に対して、水不溶性ポリマー40～150重量部、好ましくは60～130重量部、さらに好ましくは80～120重量部程度の範囲から選択できる。

【0018】徐放性微粒子製剤の平均粒子径は50～250μm（例えば、75～250μm）、好ましくは50～200μm、さらに好ましくは70～150μm程度の範囲にすることが望ましい。

【0019】また、第21回製剤セミナー、テーマ「医療ニーズと製剤開発」における講演「テオフィリン徐放性シロップ剤：テオドールシロップ」（予稿集、第75頁）では、水不溶性ポリマーの一種であるエチルセルロースによる徐放性付与については否定されているが、本発明の微粒子製剤は、エチルセルロースなどを用いても高い徐放性を示すという特色がある。すなわち、日本薬局方の溶出試験法第2法によりポリソルベート80を添加した水中で測定したとき、徐放性微粒子製剤の溶出率は、例えば、以下の通りである。

#### 【0020】

1時間後：20～60%、好ましくは30～50%

2時間後：40～80%、好ましくは50～70%

5時間後：60～100%、好ましくは70～90%

このような徐放性を示すことから、本発明の徐放性微粒

子製剤においては、テオフィリン微粉末組成物の全表面が水不溶性ポリマーによって被覆されているものと思われる。

【0021】本発明の微粒子製剤は、徐放性を有するため、少ない投与回数（例えば、1日1～2回程度）で、テオフィリンの活性を維持できる。また、口腔内にとどめても、テオフィリン特有の味がせず、矯味できる。

【0022】【使用形態】本発明の徐放性微粒子製剤は、種々の使用形態に使用することが可能であり、特に限定されないが、例えば、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、坐剤等の形態で使用できる。

【0023】徐放性微粒子製剤は、他の成分、例えば、賦形剤【例えば、結晶セルロース、コーンスターチなどのデンプン類、乳糖、粉糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、タルク、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等】、結合剤【例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、日本曹達（株）製、HPC-L）、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アビセルRC）、ポリビニルピロリドン、ブルラン、デキストリン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、 $\alpha$ 化デンプン等】、崩壊剤【例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム（例えば、ニチリン化学（株）製、ECG505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジソル）、架橋化ポリビニルピロリドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、信越化学（株）製、L-HPC）、デンプン類等】、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム等）、流動化剤（例えば、軽質無水ケイ酸など）、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、及びポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤等）、脂質（例えば、炭化水素、ワックス類、高級脂肪酸とその塩、高級アルコール、脂肪酸エステル、硬化油等）、着色剤（例えば、タル色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン等）、矯味剤【例えば、甘味剤（ショ糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビオシド等）、香料等】、湿潤剤【例えば、ポリエチレングリコール（マクロゴール）、グリセリン、プロピレングリコール等】、充填剤、增量剤、吸着剤、防腐剤などの保存剤、緩衝剤、耐電防止剤、崩壊延長剤等を含む最終製剤とすることができる。これらの成分は、特に最終製剤中の含量に制限はない。

【0024】本発明の徐放性微粒子製剤は、ドライシロップ剤の形態で使用するのが好ましい。ドライシロップ

剤は、少なくとも徐放性微粒子製剤で構成すればよく、徐放性微粒子製剤を造粒した顆粒状製剤であってよい。造粒は、慣用の方法、例えば、徐放性微粒子製剤と、賦形剤及び／又は結合剤等を用いて行うことができ、例えば、徐放性微粒子製剤と賦形剤などの添加剤とを予め流動層造粒機で流動混合し、結合剤などを含む水溶液を噴霧して造粒してもよい。各成分の割合は、徐放性微粒子製剤100重量部に対して、賦形剤10～200重量部、結合剤10～200重量部、甘味剤0～5重量部、湿潤剤0～10重量部、着色剤0～10重量部程度である。

【0025】【製造方法】本発明の徐放性微粒子製剤は、テオフィリンと水不溶性ポリマーとを含むテオフィリン微粉末組成物を、水不溶性ポリマーを含む溶液を用い、水不溶性ポリマーでコーティングすることにより製造することができる。

【0026】テオフィリン微粉末組成物の水不溶性ポリマーによるコーティング方法としては、流動層コーティング機、転動コーティング機、転動流動コーティング機、パンコーティング機等を用いたコーティング方法が適用でき、これらのうち流動層コーティング機を用いたコーティング方法が好ましい。また、テオフィリン粉末を最初から高速攪拌造粒機で練合によりコーティングすることも理論上可能であるが、この場合は何度も（例えば、200回以上）コーティングを繰り返す必要があり、コーティング完了までに多大な手間と時間を要する。

【0027】なお、水不溶性ポリマーによるコーティングはテオフィリン微粉末組成物の表面に行なうが、特に全表面を被覆することが好ましい。

【0028】前記テオフィリン微粉末組成物は、テオフィリン粉末と、水不溶性ポリマーを含む溶液とを練合し、練合物を粉碎して調製してもよく、また、テオフィリン粉末に、水不溶性ポリマー粉末を混合した後、水不溶性ポリマーを含む溶液（例えば、エタノール溶液やエタノールと水との混合溶液等）と練合し、練合物を粉碎して調製してもよい。

【0029】水不溶性ポリマー粉末の使用量は、テオフィリン粉末100重量部に対して水不溶性ポリマー粉末1～60重量部、好ましくは10～60重量部、さらに好ましくは20～60重量部程度の範囲から選択できる。

【0030】テオフィリン粉末と水不溶性ポリマーとを混合、練合する方法としては、慣用の方法及び装置を使用できる。練合物は、通常、乾燥後、粉碎される。粉碎には、ジェットミル、ハンマーミル等、通常医薬品の粉碎に用いられる粉碎機を使用できる。テオフィリン微粉末組成物の平均粒子径は、通常、5～200  $\mu\text{m}$ 、好ましくは5～150  $\mu\text{m}$ 程度である。

【0031】本発明の製造方法においては、このように

練合物を粉碎して用いるので、用いるテオフィリン粉末の粒度に制限ではなく、安価に徐放性微粒子製剤を製造することができる。また、テオフィリン微粉末組成物を予め製造することにより、テオフィリン粉末の流动性や付着性が改善されて、次のコーティングの操作が容易になる利点がある。

【0032】水不溶性ポリマーを含む溶液は、特に制限されないが、水及び低級アルコール（例えば、エタノール、プロパノール等のC<sub>1-4</sub>アルコール）から選択された少なくとも一種の溶液、安全性の面から、特にエタノール溶液が好ましく使用できる。溶液中の水不溶性ポリマーの濃度は、1～10重量%、好ましくは2～7重量%、さらに好ましくは3～5重量%程度の範囲から選択できる。

【0033】テオフィリン微粉末組成物の調製に用いる水不溶性ポリマー溶液の使用量は、用いる水不溶性ポリマー粉末の量によって異なり、特に限定されないが、微粉末組成物中のテオフィリンと水不溶性ポリマーとの割合が、テオフィリン100重量部に対して水不溶性ポリマー0～80重量部、好ましくは20～80重量部、さらに好ましくは40～80重量部程度の範囲となればよい。

【0034】また、テオフィリン微粉末組成物をコーティングに用いる水不溶性ポリマー溶液の使用量は、固体分換算で、微粉末組成物中の水不溶性ポリマーの含有量と、微粉末組成物を被覆する水不溶性ポリマーの被覆量との割合が、前者／後者=0／100～60／40（重量比）、好ましくは10／90～50／50（重量比）、さらに好ましくは20／80～50／50（重量比）程度の範囲となればよい。

【0035】本発明の製造方法においては、このように、環境に優しい溶媒が使用され、かつ製造工程も単純で簡易に徐放性微粒子製剤を製造することができる。

#### 【0036】

【発明の効果】従って、本発明では、テオフィリン自身の付着・凝集性を減少させ、かつテオフィリン徐放性微粒子製剤を安価で簡便に製造することが可能になった。

#### 【0037】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。なお、以下の例において「%」及び「部」は、重量基準である。また、徐放性微粒子製剤の溶出試験の条件を以下に示す。

#### 【0038】【溶出試験条件】

試験方法：日本薬局方 第2法（パドル法）

試験液：1%ボリソルベート80を添加した水

試験条件：37℃、100 rpm

試料：テオフィリンとして100mg相当量

実施例1

平均粒子径30μmの粉末状テオフィリン1000gを

ヘンシェル型の攪拌造粒機であるハイスピードミキサー（深江パウテック（株）製、アジテーター200 rpm）中に仕込み、エチルセルロースの5%エタノール溶液20000gを添加してコーティングを順次行った。コーティングは造粒ができる限り起こらない条件として、液を少量づつ約400回に分けて添加した。約22時間のコーティング後にできた徐放性微粒子製剤は平均粒子径約120μmで、テオフィリン含有量は52.3%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、35%，55%，75%であった。

#### 【0039】実施例2

実施例1と同様の操作を、エチルセルロースをオイドライギットRSPONに置き替えて行った。得られた徐放性微粒子製剤は平均粒子径約150μmで、テオフィリン含有量は51.8%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、33%，56%，73%であった。

#### 【0040】実施例3

平均粒子径30μmの粉末状テオフィリン70gを流動層コーティング機（フロイント（株）製、FL-MINI I、給気温度70℃）に仕込み、エチルセルロースの5%エタノール溶液を噴霧することによりコーティングを行った。テオフィリン粉末は凝集性が強く、コーティング中に缶体内面に付着した。コーティングは造粒ができる限り起こらない条件として、エチルセルロースの5%エタノール溶液を速度約0.25g/分で噴霧した。約5時間後、コーティング後にできた徐放性微粒子製剤は平均粒子径約115μmで、テオフィリン含有量は47.6%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、40%，55%，80%であった。

#### 【0041】実施例4

実施例3と同様の操作を、エチルセルロースをオイドライギットRSPONに置き替えて行った。得られた徐放性微粒子製剤は平均粒子径約120μmで、テオフィリン含有量は51.2%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、43%，58%，84%であった。

#### 【0042】実施例5

平均粒子径30μmの粉末状テオフィリン1部と粉末状エチルセルロース（平均粒子径5～15μm）0.45部をヘンシェル型の攪拌造粒機であるハイスピードミキサー（深江パウテック（株）製、アジテーター200 rpm）中に仕込み、エチルセルロースの5%エタノール溶液をエチルセルロースとして0.05部になる量を加えて練合し、練合物を乾燥した後、ハンマーミルであるサンブルミル（フジパウダル（株）製、KIIWG-1F、12,000 rpm）で粉碎して、テオフィリン微粉末組成物を得た。その平均粒子径は約20μmであつ

た。この組成物104gを流動層コーティング機（フロイント（株）製、FL-MINI、給気温度70℃）に仕込み、エチルセルロースの5%エタノール溶液を速度約4g／分で噴霧することによりコーティングを行った。約3時間でコーティングを終了し、約140gの徐放性微粒子製剤を得た。得られた微粒子製剤の平均粒子径は約110μmで、テオフィリン含有量は50.5%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、35%，55%，75%であった。

#### 【0043】実施例6

実施例5と同様の操作を、エチルセルロースをオイドラギットRSPに置き替えて行った。得られた徐放性微粒子製剤は平均粒子径約115μmで、テオフィリン含有量は49.8%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、40%，57%，79%であった。

#### 【0044】実施例7

平均粒子径5μmの粉末状テオフィリン1部と粉末状エチルセルロース（平均粒子径5～15μm）0.55部をヘンシェル型の攪拌造粒機であるハイスピードミキサー（深江パウテック（株）製、アジテーター200rpm）中に仕込み、エチルセルロースの4%エタノール溶液をエチルセルロースとして0.05部になる量を加えて練合し、練合物を乾燥した後、ハンマーミルであるサンプルミル（フジパウダル（株）製、KIIWG-1F、12,000rpm）で粉碎した。得られたテオフィリン微粉末組成物の平均粒子径は約20μmであった。この組成物106gを流動層コーティング機（フロイント（株）製、FL-MINI、給気温度70℃）に仕込み、エチルセルロースの4%エタノール溶液を速度約4g／分で噴霧することによりコーティングを行った。約3時間でコーティングを終了し、約136gの徐放性微粒子製剤を得た。得られた微粒子製剤の平均粒子径は約95μmで、テオフィリン含有量は51%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、40%，55%，80%であった。

#### 【0045】実施例8

平均粒子径30μmの粉末状テオフィリン1部と粉末状エチルセルロース（平均粒子径5～15μm）0.5部をヘンシェル型の攪拌造粒機であるハイスピードミキサー（深江パウテック（株）製、アジテーター200rpm）中に仕込み、エタノール水（容積比1：1）混合溶媒で練合し、練合物を乾燥した後、ハンマーミルであるサンプルミル（フジパウダル（株）製、KIIWG-1F、12,000rpm）で粉碎し、テオフィリン微粉末組成物を得た。その平均粒子径は約18μmであった。この組成物103gを流動層コーティング機（フロイント（株）製、FL-MINI、給気温度70℃）に

仕込み、エチルセルロースの5%エタノール溶液を速度約4g／分で噴霧することによりコーティングを行った。約3時間でコーティングを終了し、約136gの徐放性微粒子製剤を得た。得られた微粒子製剤の平均粒子径は約110μmで、テオフィリン含有量は49.8%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、37%，58%，79%であった。

#### 【0046】実施例9

10 平均粒子径30μmの粉末状テオフィリン1部と粉末状エチルセルロース（平均粒子径5～15μm）0.25部をヘンシェル型の攪拌造粒機であるハイスピードミキサー（深江パウテック（株）製、アジテーター200rpm）中に仕込み、エタノールで練合し、練合物を乾燥した後、ハンマーミルであるサンプルミル（フジパウダル（株）製、KIIWG-1F、12,000rpm）で粉碎し、テオフィリン微粉末組成物を得た。その平均粒子径は約18μmであった。この組成物90gを流動層コーティング機（フロイント（株）製、FL-MINI、給気温度70℃）に仕込み、エチルセルロースの5%エタノール溶液を速度約4g／分で噴霧することによりコーティングを行った。約5時間でコーティングを終了し、約135gの徐放性微粒子製剤を得た。得られた微粒子製剤の平均粒子径は約100μmで、テオフィリン含有量は51.5%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、35%，60%，78%であった。

#### 【0047】実施例10

30 平均粒子径30μmの粉末状テオフィリン1部と粉末状エチルセルロース（平均粒子径5～15μm）0.3部をヘンシェル型の攪拌造粒機であるハイスピードミキサー（深江パウテック（株）製、アジテーター200rpm）中に仕込み、エタノールで練合し、練合物を乾燥した後、ハンマーミルであるサンプルミル（フジパウダル（株）製、KIIWG-1F、12,000rpm）で粉碎し、テオフィリン微粉末組成物を得た。その平均粒子径は約18μmであった。この組成物97gを流動層コーティング機（フロイント（株）製、FL-MINI、給気温度70℃）に仕込み、エチルセルロースの5%エタノール溶液を速度約4g／分で噴霧することによりコーティングを行った。約4.5時間でコーティングを終了し、約137gの徐放性微粒子製剤を得た。得られた微粒子製剤の平均粒子径は約98μmで、テオフィリン含有量は49.4%であった。得られた徐放性微粒子製剤の1時間、2時間、5時間後の溶出率は、それぞれ、41%，59%，77%であった。

#### 【0048】実施例11

40 実施例10で得られたテオフィリン徐放性微粒子製剤4kgと、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム（旭化成（株）製、アビセルRC-A591

N F) 0. 5 k g とを流動層造粒機〔造粒機（パウレック（株）製、MP-25）を流動層仕様で使用〕に仕込み、50～60℃の吸気温度で予め流動混合した。精製水8リットルとヒドロキシプロピルセルロース0. 24 k g との水溶液にサッカリンナトリウム0. 04 k g、ポリエチレングリコール（マクロゴール6000）0. 1 k g、D-マンニトール約4. 9 k g、及び酸化チタン0. 1 k g を溶解し、分散させた。予め流動層造粒機

中で混合した前記混合物に、この水溶液を150ml/minの速度で噴霧して造粒した。造粒終了後、乾燥し、20メッシュで篩過した粒状物に微量の香料を加えてドライシロップ剤を製造した。本法で製造したテオフィリンのドライシロップ剤は、本来の徐放性が損なわれることなく、かつ使用時に分散性の良い細粒状の製剤であった。

### フロントページの続き

(51) Int.C1.<sup>7</sup> 識別記号  
A 61 K 47/38

F I  
A 61 K 47/38

マークコード（参考）

F ターム(参考) 4C076 AA22 AA31 AA38 AA44 BB01  
CC15 EE09M EE11M EE31M  
FF31 FF68  
4C086 CB07 MA05 MA23 MA52 NA10  
NA12 ZA59

*Abstract of (10)*

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-106627  
 (43)Date of publication of application : 17.04.2001

(51)Int.CI. A61K 9/16  
 A61K 9/52  
 A61K 31/522  
 A61K 47/30  
 A61K 47/32  
 A61K 47/38

(21)Application number : 2000-201816 (71)Applicant : SAWAI PHARMACEUTICAL CO LTD  
 (22)Date of filing : 04.07.2000 (72)Inventor : KITAMORI NOBUYUKI  
   UETSUKI KENJI  
   HIZAKI MASAYA

(30)Priority

Priority number : 11221190 Priority date : 04.08.1999 Priority country : JP

## (54) SUSTAINED RELEASE PARTICULATE PREPARATION AND ITS PRODUCTION

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To easily produce a sustained release preparation of theophylline fine particle at a low cost.

**SOLUTION:** A composition of theophylline fine particle containing theophylline and a water-insoluble polymer is coated by fluidized layer coating using an ethanol solution containing a water-insoluble polymer to obtain the objective sustained release preparation. The amount of the water-insoluble polymer is e.g. 40–150 pts.wt. based on 100 pts.wt. of theophylline. The average diameter of the particle is e.g. 50–250  $\mu\text{m}$ .

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.04.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3372242

[Date of registration] 22.11.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**